Aus der Medizin. Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. Fr. Koch)

Die Einwirkung des Adrenalins auf den Calciumspiegel in Plasma und Erythrocyten neben seiner Wirkung auf Puls und Blutdruck

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ruth Stolze

aus Swakopmund
(Südwestafrika)

1940

Buchdruckerei Karl Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Haffner

Berichterstatter: Prof. Dr. Koch

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Einwirkung des Adrenalins auf den Calciumspiegel in Plasma und Erythrocyten neben seiner Wirkung auf Puls und Blutdruck.

Untersuchungen über die Einwirkung des Adrenalins auf den tierischen und menschlichen Organismus sind seit der Feststellung seines chemischen Aufbaus und seiner synthetischen Herstellung in großer Anzahl gemacht worden. Die meisten dieser Versuche befassen sich begreiflicherweise mit der Wirkung dieses Präparates auf Herz- und Gefäßsystem, da hier ja die Haupterscheinungen auftreten. Als feststehendes Ergebnis wurde bei künstlicher Adrenalinzufuhr eine Steigerung der Pulsfrequenz, eine Kontraktion der kleinsten Arterien aller Organe ohne kompensatorisches Ausweichen und ein Ansteigen des Kapillardruckes festgestellt. Es werden jedoch nicht alle Gefäßgebiete in gleich starker Weise kontrahiert, die Verengerung der Nieren- und Darmgefäße ist stärker als die der haut- und muskelversorgenden Gefäße. Nach Morawitz und Zahn werden die Koronargefäße unter Adrenalingaben erweitert. Das Stromvolumen dieser Gefäße soll sogar mehr ansteigen als es der Blutdrucksteigerung entspricht und diese vorübergehende Blutdrucksteigerung oft noch überdauern. Man muß also eine unabhängige Dilatation der Coronargefäße als wahrscheinlich annehmen.

Der Angriffspunkt des Adrenalins selbst liegt nach den meisten Autoren im peripheren Gefäßsystem, und zwar wird hier eine Erregung des spezifischen Nervenendapparates erzielt. Die weiteren Untersuchungen, die sich auf die Dauer der Einwirkung bei künstlicher Anwendung dieses Präparates erstreckten, ergaben, daß nur eine flüchtige Wirkung auf das Gefäßsystem erzielt wird, weiter, daß die Stärke des Ausschlages gemessen am Blutdruck und Puls bei demselben Versuchsobjekt sehr wechselnd war. Es ist heute als sicher anzunehmen, daß die kleinsten Verschiebungen im Blut, sei es in seinem Säuren-Basenhaushalt, sei es in seinem Mineralbestand oder in der quantitativen Aenderung der im Blute kreisenden übrigen Inkretstoffe auf die Wirkung des Adrenalins in verstärkendem oder abschwächendem Maße eine Rolle spielen. Kylin sieht z. B. Calcium als den Sensibilisator des Adrenalins an, da er nach Calciumgaben eine Verstärkung der Adrenalinwirkung

fand, während unter Anstieg des Kaliums im Serum eine abgeschwächte Wirkung besteht. Es wäre also der Kalium-Calcium-Quotient im Blute für die Intensität der Adrenalinwirkung maßgebend. Eine Ansicht, die mit den neueren Untersuchungen über die Addisonsche Krankheit in Einklang zu bringen ist. Denn hier besteht bei hohem Serumkalium eine negative Wirkung des Adrenalins.

Untersuchungen, die sich mit dem Mineralhaushalt, insbesondere mit dem des Calciums unter subcutanen Adrenalininjektionen befaßten, ergaben, daß im Tierversuch eine Erhöhung des Serumkalkes gefunden wurde, während beim Menschen nach einer kurzen anfänglichen Erhöhung stets eine Erniedrigung dieses Minerals im Serum festzustellen ist. Im Hundeversuch fand man, daß Adrenalinzuführung eine vermehrte Calciumausscheidung im Stuhl bedeutet. Es liegt also nahe, auch eine vermehrte Calciumausscheidung im Stuhl beim Menschen anzunehmen. Jedoch weisen Geiger, Hetenyi und v. Gaal schon auf eine Abwanderung des Calciums in die Erythrocyten und in das Gewebe unter Adrenalin hin. Unterstützt wird diese Annahme durch weitere Untersuchungen Geigers, der feststellte, daß im Blut, dem Adrenalin zugesetzt wird, fast das gesamte Calcium in die Erythrocyten wandert. Es würde darnach also das Adrenalin eine Anreicherung der Erytrocyten und vielleicht auch des Gewebes an Calcium bedingen. Nach Billigheimer und Leicher hängt die Stärke der Adrenalinreaktion auf den Organismus von dem Grade der Calciumverminderung im Serum ab, da in den Fällen die stärkste Adrenalinreaktion auf Puls und Blutdruck zu beobachten war, bei denen der Calciumspiegel im Serum am deutlichsten sank.

Diese Ergebnisse gaben die Anregung festzustellen, ob beim klinischen Adrenalinversuch eine Verschiebung des Serumkalkes zum Erythrocytenkalk vorliegt, und ob die Stärke und die Dauer der Reaktion auf Puls und Blutdruck mit dieser von Billigheimer und Leicher angenommenen Verschiebung Schritt hält.

Die Versuche wurden an 4 gesunden Männern zwischen 28 und 39 Jahren ausgeführt. Nach dem sonstigen klinischen Verhalten konnte bei allen 4 Personen eine besondere Erregbarkeit nicht festgestellt werden.

Versuchsanordnung.

Dem ruhenden Mann wurde nüchtern Blut aus der Cubitalvene entnommen. Dann wurde 1 ccm Adrenalin subkutan injiziert. Nach dieser Injektion erfolgten weitere Blutentnahmen nach 30, 60, 90 und in einem Falle nach 420 Minuten. Der Blutdruck und Puls wurde laufend alle

10 Minuten gemessen. Im Fall I wurde der Blutzucker nach Methode Hagedorn-Jensen kontrolliert.

Das mit Novirudin ungerinnbar gemachte Blut wurde sofort nach der Blutentnahme im Zentrifugengläschen nach F. Schmitt stark zentrifugiert und die Trennung von Plasma und Erythrocyten vorgenommen. Die Veraschung der beiden Fraktionen erfolgte nach Tschopp unter Zusatz von Salpetersäure.

In der Aschelösung wurde Calcium nach Cramer und Tisdal in Erythrocyten und Plasma bestimmt.

Der Hämatokrit im Gesamtblut wurde nach Seyderhelm und Lampe festgelegt.

Ergebnisse.

Calcium im Serum.

Der Calciumspiegel im Serum sinkt bei allen Versuchen sofort, hat bei I und II nach 30 Minuten und bei III nach 60 Minuten den tiefsten Punkt erreicht und kommt bei I nach 420, bei II nach 60 und bei III nach 90 Minuten annähernd wieder zu seinem Ausgangswert zurück, während er bei IV erst nach 60 Minuten eine deutliche Senkung zeigt.

Tabelle I

	vor d. Inj.	n. 30 Min.	n. 60 Min.	n. 90 Min.	n. 420 Min.
I	10,4	7,8	7,9	7,7	10,2 mg%
II	12,4	11,1	12,0		
III	11,4	10,7	10,8	11,8	
IV	10,0	10,0	8,2		

Calcium in den Erythrocyten.

Der Calciumspiegel der Erythrocyten steigt bis auf Versuch IV deutlich an. Bei I, II und III ist der höchste Wert schon nach 30Minuten erreicht und ein Absinken nach 60 Minuten zu bemerken, wenn auch die Ausgangswerte in keinem Falle wieder erreicht werden. Eine Ausnahme macht Versuch IV mit einem Absinken um 1,8 mg% nach 30 Minuten, aber ebenfalls einem Anstieg nach 60 Minuten, wenn auch hier der Ausgangspunkt nicht wieder erreicht wird.

Tabelle II

	vor d. Inj.	n. 30 Min.	n. 60 Min.	n. 420 Min.
I	8,5	10,5	10,3	9,8 mg%
II	6,8	9,4	8,1	
III	7,6	10,1	8,7	
IV	8,2	6,4	7,8	

Der Blutdruck.

Der Blutdruck steigt bei I bis zu 40 Minuten, um dann den Ausgangswert langsam wieder zu erreichen, die größte Amplitude beträgt 80 mm Hg. Bei II und III sind die Anfangswerte etwas erhöht, es ist keine merkliche Beeinflussung durch das Adrenalin festzustellen. Bei IV ist ein stetiger Anstieg zu beobachten, der nach 40 Minuten allmählich wieder zurückgeht.

Tabelle III

	vorher	n. 10	n. 20	n. 30	n. 40	n. 50	n. 60	n. 90 Min.
I	125/75	135/55	145/65	145/65	145/65	135/75	130/75	120/70
II	130/75	130/65	120/65	120/65	120/65	118/65	115/65	115/70
III	125/65	120/65	125/65	130/75	120/75	115/70	115/70	120/70
IV	125/70	135/60	140/60	160/70	140/65	145/60	145/60	

Der Puls.

Der Puls verhält sich bei den verschiedenen Versuchen entsprechend dem Blutdruck, also bei I ein Anstieg nach der Injektion und langsames Abklingen, bei II erhöhter Anfangswert und allmähliches Abklingen, bei III mit geringen Schwankungen gleichbleibender Anfangswert. Bei IV ist wieder ein stetiger Anstieg zu beobachten.

Tabelle IV

	vorher	n. 10	n. 20	n. 30	n. 40	n. 50	n. 60	n. 90 Min.
I	69	68	80	72	76	72	68	64
II	88	80	76	76	76	76	76	72
III	80	72	80	88	80	76	76	80
IV	88	104	104	120	112	116	116	

Der Hämatokrit.

Die größten Ausschläge sind bei Fall IV zu beobachten, bei dem ein Abfall bis nach 60 Minuten zu konstatieren ist. Aehnliches Verhalten zeigt Fall I, während im Fall II ein dauernder Anstieg vorliegt. Im Fall III wird über einen Anstieg nach 30 Minuten der Ausgangswert nach 60 Minuten erreicht. Es ist jedoch festzustellen, daß starke Ausschläge nicht vorliegen.

Tabelle V

	vor d. Inj.	n. 30 Min.	n. 60 Min.
I	45,0	43,5	
II	47,1	48,5	50,4
III	42,2	45,5	41,6
IV	47,5	42,0	41,1

Der Blutzucker.

Der nur im Fall I bestimmte Blutzucker verhält sich entsprechend der bekannten Tatsache der Ausschüttung von Blutzucker auf Gaben von Adrenalin. Er steigt in 30 Minuten um 40 mg%, um nach weiteren 30 Minuten wieder um 27 mg% zu sinken.

Tabelle VI

	vor d. Inj.	n. 20 Min.	n. 30 Min.	n. 40 Min.	n. 60 Min.	n. 90 Min.
I	90	130	115	120	105	100

Klinisches Verhalten.

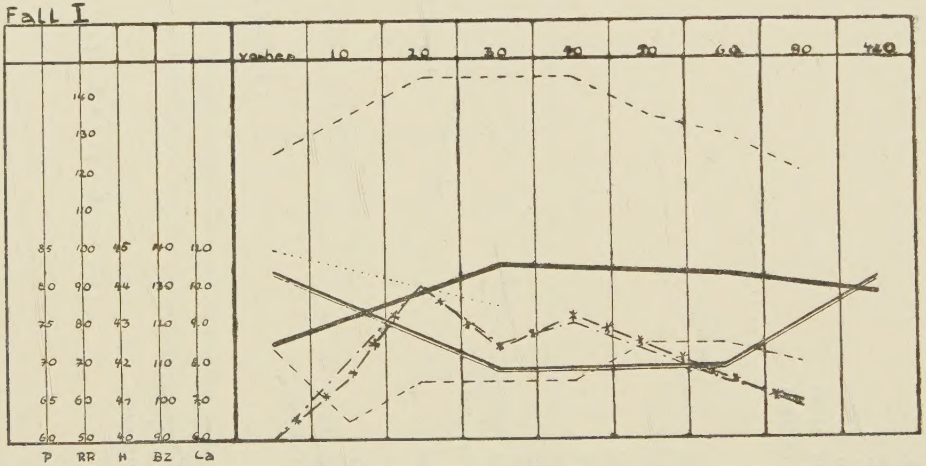
Abgesehen von dem oben erwähnten Fall von Kreislaufkollaps wurde das Adrenalin von allen 4 Versuchspersonen gut vertragen. Außer einer leichten Blässe der Haut, die der kontrahierenden Wirkung des Adrenalins auf die peripheren Gefäße entspricht, konnte nichts besonderes im klinischen Verhalten festgestellt werden.

Die Resultate der einzelnen Versuche sind folgende:

Versuch I (siehe nebenstehende Kurve).

Calcium im Serum:	vorher:		10,4 mg%
	nach	30 Min.	7,8 „
	„	60 „	7,9 „
	„	420 „	10,2 „
Calcium in Erythrozyten:	vorher:		8,5 mg%
	nach	30 Min.	10,5 „
	„	60 „	10,3 „
	„	420 „	9,8 „
Blutzucker:	vorher:		90 mg%
	nach	20 Min.	130 „
	„	30 „	115 „
	„	40 „	120 „
	„	60 „	105 „
	„	90 „	100 „
Haematokrit:	vorher:		45
	nach	30 Min.	43,5
Blutdruck:	vorher:		125/75
	nach	10 Min.	135/55
	„	20 „	145/65
	„	30 „	145/65
	„	40 „	145/65
	„	50 „	135/75
	„	60 „	130/75
	„	90 „	120/70
Puls:	vorher:		60
	nach	10 Min.	68
	„	20 „	80
	„	30 „	72
	„	40 „	76
	„	50 „	72
	„	60 „	68
	„	90 „	64

Fall I



P — — — = Puls
RR — — — — = Blutdruck
H ..... = Hämatokrit
BZ — . — . — = Blutzucker
CaS ═══ = Calcium im Serum
CaE ═══ = Calcium in den Erythrozyten

Versuch II (siehe nebenstehende Kurve)

Calcium im Serum:

vorher:		12,4 mg%
nach	30 Min.	11,1 „
„	60 „	12,0 „

Calcium in Erythrozyten:

vorher:		6,8 mg%
nach	30 Min.	9,4 „
„	60 „	8,1 „

Hämatokrit:

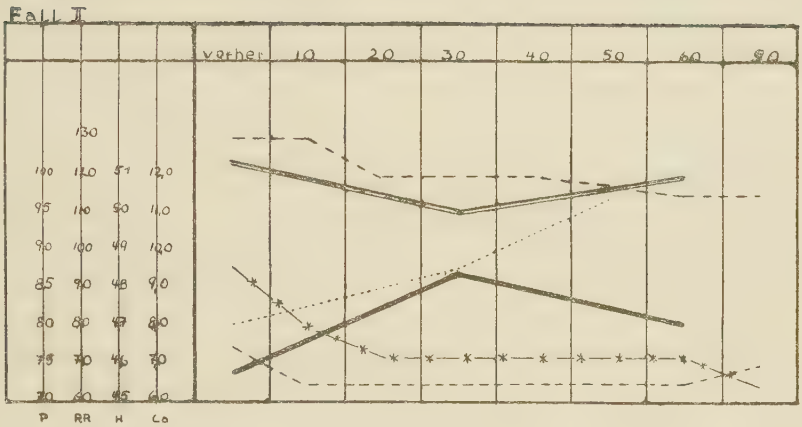
vorher:		47,1
nach	30 Min.	48,5
„	60 „	50,4

Blutdruck:

vorher:		130/75
nach	10 Min.	130/65
„	20 „	120/65
„	30 „	120/65
„	40 „	120/65
„	50 „	118/65
„	60 „	115/65
„	90 „	115/70

Puls:

vorher:		88
nach	10 Min.	80
„	20 „	76
„	30 „	76
„	40 „	76
„	50 „	76
„	60 „	76
„	90 „	72


Fall I
vorher
10
20
30
40
50
60
90
130
100
120
5·1
12,0
95
110
90
11,0
90
100
49
10,0
85
90
48
9,0
80
80
47
8,0
75
70
46
7,0
70
60
45
6,0
P
RR
H
Ca
P = Puls
RR = Blutdruck
H = Hämatokrit
CaS = Calcium im Serum
CaE = Calcium in Erythrozyten

Versuch III (siehe nebenstehende Kurve)

Calcium im Serum:

vorher:		11,4 mg%
nach	30 Min.	10,7 „
„	60 „	10,8 „
„	90 „	11,8 „

Calcium in Erythrozyten:

vorher:		7,6 mg%
nach	30 Min.	10,1 „
„	60 „	8,7 „
„	90 „	nicht untersucht

Hämatokrit:

vorher:		42,2
nach	30 Min.	45,5
„	60 „	41,6

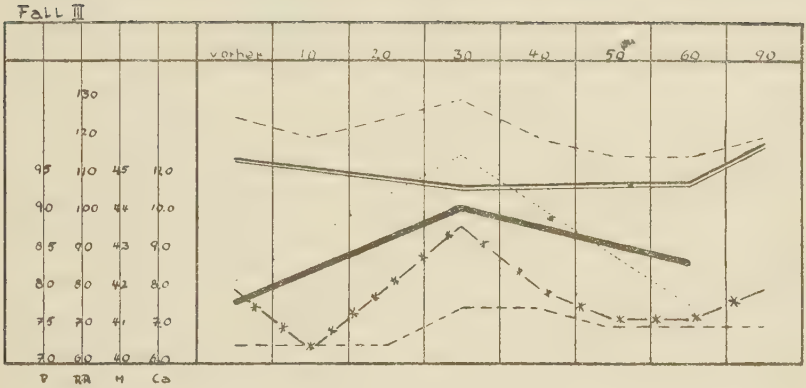
Blutdruck:

vorher:		125/65
nach	10 Min.	120/65
„	20 „	125/65
„	30 „	130/75
„	40 „	120/75
„	50 „	115/70
„	60 „	115/70
„	90 „	120/70

Puls:

vorher:		80
nach	10 Min.	72
„	20 „	80
„	30 „	88
„	40 „	80
„	50 „	76
„	60 „	76
„	90 „	80

Fall III



P —x—x— = Puls
RR - - - - - = Blutdruck
H ..... = Hämatokrit
Ca S ═══ = Calcium im Serum
Ca E ▬▬▬ = Calcium in den Erythrozyten

Versuch IV (siehe nebenstehende Kurve)

Calcium im Serum:

vorher:	10,0	mg%
nach 30 Min.	10,0	„
„ 60 „	8 2	„

Calcium in Erythrozyten:

vorher:	8,2	mg%
nach 30 Min.	6,4	„
„ 60 „	7,8	„

Hämatokrit:

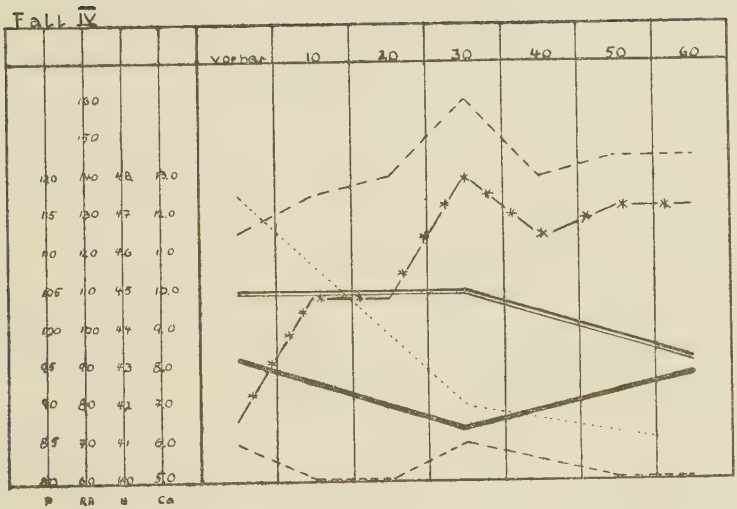
vorher:	47,5
nach 30 Min.	42,0
„ 60 „	41,1

Blutdruck:

vorher:	125/70
nach 10 Min.	135/60
„ 20 „	140/60
„ 30 „	160/70
„ 40 „	140/65
„ 50 „	145/60
„ 60 „	145/60

Puls:

vorher:	88
nach 10 Min.	104
„ 20 „	104
„ 30 „	120
„ 40 „	112
„ 50 „	116
„ 60 „	116


Fall IV
vorher
10
20
30
40
50
60
180
150
120 140 48 13.0
115 130 47 12.0
110 120 46 11.0
105 110 45 10.0
100 100 44 9.0
95 90 43 8.0
90 80 42 7.0
85 70 41 6.0
80 60 40 5.0
P RR H Ca
P Puls
RR Blutdruck
H Hämatokrit
Ca s Calcium im Serum
Ca E Calcium in den Erythrozyten

Besprechung der Ergebnisse.

Wie aus den Tabellen und Kurven hervorgeht, konnte bei 3 von 4 Versuchen durch Injektion von 1 ccm Adrenalin eine einheitliche Reaktion in Bezug auf Stärke des Ausschlages, der Pulsfrequenz, des Blutdruckes und des Serum- und Erythrocytencalciums festgestellt werden. Bei dem ersten Versuch geht die Höhe der Calciumverschiebung mit der klinischen Reaktion konform, und zwar derart, daß in der Zeit des stärksten Blutdruckanstieges und der Erhöhung der Pulsfrequenz auch die größte Kalkverschiebung beobachtet werden kann. Bei Fall II und III ist im Serum nur eine geringe Abnahme des Calciums festzustellen, dagegen ist der Anstieg dieses Minerals in den Erythrocyten nach 30 Minuten sehr deutlich. Der Einfluß auf Herz und Kreislauf ist gemäß der sonst wenig ins Auge springenden Aenderung des Analysenprofils minimal, Ergebnisse, die mit den Untersuchungen Billigheimers u. A. zusammenfallen würden.

Der vierte Fall zeigt im klinischen Verhalten die stärksten Reaktionen auf Blutdruck und Puls, während die Calciumwerte in Plasma und Erythrocyten nur wenig intensive Ausschläge ergeben. In beiden Fraktionen schwanken die Werte um ihren Ausgangspunkt; es scheint eine Fixierung festzuliegen.

Bei den 3 ersten Fällen ist anzunehmen, daß es sich tatsächlich um Austauschvorgänge zwischen Plasma und Erythrocyten handelt, da dem höchsten Anstieg des Calciums in den Erythrocyten der stärkste Abfall im Serum gegenübersteht, wenn auch ein exaktes, zahlenmäßiges Verhalten nicht vorliegt, allerdings auch nicht zu erwarten ist.

Hiernach wird als wahrscheinlich angenommen, daß durch subkutane Adrenalininjektion eine Abwanderung des Serumcalciums in Erythrocyten und Gewebe erfolgt. Der Grad dieser Abwanderung scheint neben anderen Momenten für die Stärke der Reaktion auf Herz und Kreislauf maßgebend zu sein.

Dieser Vorgang kann mit den sonstigen pharmakologischen Eigenschaften des Adrenalins als Sympathicusreizmittel in Einklang gebracht werden, da nach Zondeck u. A. ein Sympathicusreiz mit einem Calciumanstieg einhergeht, der sich hier in den Erythrocyten und wahrscheinlich auch im Gewebe kenntlich macht.

Zusammenfassung.

In 4 Versuchen an gesunden Männern im Alter von 28 bis 39 Jahren wurden nach der Injektion von 1 ccm Adrenalin folgende Ergebnisse erzielt:

1. Der Calciumspiegel im Serum sank in 3 Versuchen deutlich ab.
2. Der Calciumspiegel in den Erythrocyten stieg in 3 von 4 Versuchen entsprechend dem Absinken im Serum an. Austauschvorgänge werden angenommen.
3. Die Reaktion auf Puls und Blutdruck war in den Fällen am deutlichsten, bei denen eine starke Senkung des Kalkspiegels im Serum festzustellen war.
4. Blutdruck und Puls reagierten in 2 Fällen mit einem steilen Anstieg, in 2 weiteren Fällen mit mäßiger, gleichbleibender Erhöhung.

Literatur.

1) Billigheimer, E., Klin. Wochenschr. 1, 256, 1922.
2) Dresel u. Katz, Klin. Wochenschr. 1, 1601, 22.
3) Geiger, Ber. d. ges. Phys. 42/113.
4) Gulascy, Z. v., Biochem. 2, 162—166 (1932).
5) Heß-Berg-Shermann, J. of biol. Chemie 74, 1 (1927).
6) Hetényi u. v. Gaal, Mschr. ung. Med. 4, 240—245 (1930).
7) Dieselben, Z. exp. Med. 75, 516—521 (1931).
8) Larizza, P., Biochem. e Ter. sper. 22, 280—285 (1935).
9) Leicher, H., Dtsch. Arch. f. klin. Med. 141, 85 (1922).
10) Pulay, E., u. Richter-Quittner, Z. exp. Med. 48, 582, 26.
11) Quest, R., Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 5, 43 (1909).
12) Schönberger, S., Biochem. 2, 167—172 (1932).
13) Svensson u. Buhre, angef. b. E. Poulsson, Lehrb. d. Pharm., Leipzig.
14) Taylor-Caven Amer. j. phys. 81, 511, 27.
15) Vollmer, H. Biochem. 2, 140—410, 23.
16) Woringer, P., C. r. sor. biol. 91, 588, 24.
17) Zondeck, Die Elektrolyte, Berlin 1927.

Lebenslauf.

Am 20. Juni 1914 wurde ich, Maria, Agnes, Ruth Stolze als Tochter des Heinrich Stolze und seiner Ehefrau Maria, geb. Niendorf, in Swakopmund, Südwestafrika, geboren. Nach 4 Vorschuljahren in Swakopmund und Windhuck besuchte ich das Mädchengymnasium in Dresden, wo ich im März 1934 die Reifeprüfung ablegte. Ich studierte in Leipzig, Rostock, Graz, Berlin und Tübingen, bestand im Februar 1937 in Rostock das Physikum und im September 1939 in Tübingen das medizinische Staatsexamen. Seit dem 1. Oktober 1939 bin ich Medizinalpraktikantin an der Universitäts-Hautklinik in Tübingen.